

527, 337

Rec'd PCT/PTO 10 MAR 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年4月1日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/026861 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 405/12, A61K 31/4525, A61P 25/00, 25/04, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011806
- (22) 国際出願日: 2003年9月17日 (17.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-273901 2002年9月19日 (19.09.2002) JP  
特願2002-288640 2002年10月1日 (01.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住化ファインケム株式会社 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区 歌島三丁目1番21号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山崎 茂弥 (YAMAZAKI, Shigeya) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区 歌島三丁目1番21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP). 吉川 太一 (YOSHIKAWA, Taichi) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区 歌島三丁目1番21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 細田 芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒540-6591 大阪府 大阪市 中央区 大手前一丁目7番31号 OMMビル5階 私書箱26号 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING PAROXETINE HYDROCHLORIDE HYDRATE

(54) 発明の名称: 塩酸パロキセチン水和物の製法

(57) Abstract: A process for producing paroxetine hydrochloride hydrate, which comprises reacting (3S,4R)-1-tert-butoxycarbonyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[(3,4-methylenedioxy)phenoxyethyl]piperidine with hydrogen chloride in the presence of water and then precipitating crystals in the presence of water.

(57) 要約: (3S,4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシメチル]ピペリジン水を存在下に塩化水素と反応させた後、水の存在下で結晶を析出させる塩酸パロキセチン水和物の製法。



WO 2004/026861 A1

## 明細書

## 塩酸パロキセチン水和物の製法

## 技術分野

塩酸パロキセチン水和物 [ ( - ) - ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ ( 3 , 4 - メチレンジオキシ ) フェノキシメチル ] ピペリジン - 塩酸塩 1 / 2 水和物、 ( - ) - ( 3 S , 4 R ) - 4 - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) - 3 - [ ( 3 , 4 - m e t h y l e n e d i o x y ) p h e n o x y m e t h y l ] p i p e r i d i n e m o n o h y d r o c h l o r i d e h e m i h y d r a t e ] は、アルコール症、不安症、うつ病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための抗うつ剤として世界的に知られている。本発明は、かかる塩酸パロキセチン水和物を製造する新規な方法に関する。

## 背景技術

従来、 ( 3 S , 4 R ) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ ( 3 , 4 - メチレンジオキシ ) フェノキシメチル ] ピペリジン ( 以下、BOC保護パロキセチンという ) を原料とする塩酸パロキセチンの製法として、イソプロパノール中で塩化水素と反応させる方法があるが、生成物は、欧州特許出願公開第 0 8 1 2 8 2 7 A 1 号明細書 ( 特開平 1 0 - 2 9 1 9 7 5 号に対応 ) に開示されているように、塩酸パロキセチン無水物である。一方、この無水物を結晶変換させて塩酸パロキセチン水和物とすることは、公知の文献に記載されているが、この方法では、欧州特許第 2 2 3 4 0 3 B 1 号明細書 (

特公平6-47587号に対応)や、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (International Journal of Pharmaceutics), 42 (1988), 135-143に開示されているように、圧力をかけるとか、種晶の存在のもと、湿度の高い環境下での結晶変換が行われている。

また塩酸パロキセチン水和物を製造する種々の方法が、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (International Journal of Pharmaceutics), 42 (1988), 135-143および欧州特許第223403B1号明細書に開示されているが、BOC保護パロキセチンを出発原料とする製法は、記載されていない。

#### 発明の開示

本発明者らは、BOC保護パロキセチンを用いて塩酸パロキセチン水和物を直接に製造する方法を検討した結果、BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、水存在下に結晶を析出させれば効率的に塩酸パロキセチン水和物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (1) BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、水の存在下で結晶を析出させることを特徴とする塩酸パロキセチン水和物の製法、
- (2) BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応に使用した水を除去することなく結晶を析出させる(1)に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、
- (3) BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応液からそのまま結晶を析出させる(1)または(2)に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

- (4) BOC保護パロキセチンを芳香族炭化水素系有機溶媒中、塩酸を加えて反応させる(1)～(3)のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、
- (5) 芳香族炭化水素系有機溶媒がトルエンである(3)に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、
- (6) BOC保護パロキセチンを水単独の溶媒中で塩化水素と反応させる(1)～(3)のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、
- (7) BOC保護パロキセチンを塩酸と反応させる(1)～(3)または(6)のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、
- (8) 上記(1)～(7)のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物、および
- (9) 上記(1)～(7)のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物と、医薬上許容される担体とを含有してなる、アルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための医薬組成物に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明では、先ず、BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させ、BOC保護パロキセチンの1位の保護基 *tert*-ブトキシカルボニル (BOC) を脱保護 (脱BOC) する。ここでBOC保護パロキセチンは、結晶状態または無結晶状態の固体状態で供給されてもよく、また固体状態になっていない油状などの状態で供給されてもよい。精製されたものが好ましいが、未精製のものでもよい。また、溶液または懸濁液の状態で供給されてもよい。精製された白色ないし脱色された結晶状態のものが特に好ましい。より純度の高い塩酸パロキセ

チン水和物を与えるからである。

塩化水素は、通常、塩化水素の水溶液である塩酸として、塩化水素を反応溶媒等の溶媒に溶解したものとして、または塩化水素ガスとして供給される。塩化水素の量は、通常、BOC保護パロキセチン1モルに対して1モル以上あれば十分であるが、通常1～10モルであることが好ましい。

水は、塩酸として塩化水素と共に供給されてもよいし、また塩化水素とは別に供給されてもよい。この水は、下記のように反応溶媒ともなる。水の使用量は、特に限定はないが、BOC保護パロキセチン100重量部に対して1重量部以上あれば十分である。水の量は、後述するように、溶媒量であってもよいが、通常、BOC保護パロキセチン100重量部に対して2000重量部以下であることが好ましい。

BOC保護パロキセチンと塩化水素との反応は、溶媒中で実施する。当該溶媒は、水-有機溶媒の混合溶媒または水である。溶媒における水は、一部または全部が塩酸として供給されてもよい。水-有機溶媒における水と有機溶媒溶媒との割合は、特に限定がなく、水の量が有機溶媒に対して1重量%程度の低割合になっても差し支えない。

有機溶媒は、BOC保護パロキセチン、塩化水素を溶解するが、これらのいずれとも反応しない限り、特に限定がない。有機溶媒としては、低級アルコール（メタノール、2-プロパノール等）等の水と混和する極性溶媒であってもよく、水と混和し難い芳香族炭化水素等の無極性溶媒であってもよい。工業的によく使用される観点から、水単独または水の存在する芳香族炭化水素系溶媒（例えば、トルエン）が好ましい。当該有機溶媒は、1種または2種以上で構成されていてもよい。

BOC保護パロキセチンの溶媒に対する溶媒の割合は、特に限定されないが、通常、BOC保護パロキセチン1重量部に対して2～20重量部程度であることが好ましい。

反応は、BOC保護パロキセチンと塩化水素とを水または有機溶媒－水溶媒中で混合攪拌する方法、BOC保護パロキセチン溶液に塩化水素ガスを導入しながら攪拌する方法等、BOC保護パロキセチンと塩化水素とが接触し、脱BOC反応を行うことができる限り如何なる手段であってもよい。

反応温度は、通常、常温から100℃程度であることが好ましく、50～80℃であることがより好ましい。

この反応により、BOC保護パロキセチンの1位の保護基tert-ブトシカルボニル（BOC）が脱保護されると同時に、脱保護生成物であるパロキセチンの塩酸塩化が生じ、塩酸パロキセチンが生成する。

本発明では、次に、この塩酸パロキセチンを水存在下に晶析させることにより、塩酸パロキセチン水和物が生成する。この結晶の析出の具体的方法としては、主として、前記脱保護反応で得られた反応液をそのまま放置するか、あるいは好ましくは30℃以下、より好ましくは25℃程度に、更に好ましくは5℃に冷却し、結晶を析出させる方法があげられる。この際、結晶析出させる前に活性炭等で反応液を精製することもできる。結晶を析出させる際には、水は、反応液中に5重量%以上存在させるが、水を更に加えてもよい。また、水が十分に存在しているときには、不純物の析出の防止等の観点から、有機溶媒を加えてもよい。更に、水または1種もしくは2種以上の有機溶媒を加えることもできる。このとき、有機溶媒は、結晶析出に妨げとならない限り、脱BOC反応溶媒と異なるものであってもよい。また、結晶析出溶媒は、水単独であってもよい。

また、結晶析出の他の具体的方法としては、脱BOC反応における主たる溶媒をトルエン等の有機系無極性溶媒にした場合、脱BOC反応終了後に得られた反応液に水を加えて混合し、有機溶媒層を分離した残りの含水溶液から結晶析出させることがあげられる。このときも結晶析出させる前に活性炭等で当該含水溶液を精製することができる。

脱BOC反応における反応溶媒が、水が存在するトルエン等芳香族炭化水素で

ある場合に、反応後に水を加えるとトルエン等の有機溶媒層である上層と、中間層（水層）、下層（オイル層）の三層に分かれることがある。この下層も水を含んでいると判断される。結晶析出にあたっては、下層（オイル層）のみを分離し、これに2-プロパノール等の炭素数1～5の低級アルコールを加えてから結晶を析出させることができるが、収量を増加させる観点から、中間層（水層）と下層とを合せて分離し、これらの2層に2-プロパノール等炭素数1～5の低級アルコールを加えて、中間層および下層を1層とした後、当該1層から結晶を析出させることが好ましい。いずれの場合においても、低級アルコールを加えた後に、通常は、活性炭等を添加し、結晶析出層を精製し、50～85℃程度に加温ないし加熱し、塩酸パロキセチンを完全に溶解した後、活性炭等を濾過除去し、このようにして得られた溶液を30℃以下、更には25℃程度に、更に好ましくは5℃以下に冷却して結晶析出をさせる。

本発明では、通常、このようにして結晶を析出させることによって得られた塩酸パロキセチン水和物を濾過等慣用の方法で分離し、水洗し、乾燥する。

塩酸パロキセチン水和物は、水または水の存在する有機溶媒からなる、加温ないし加熱した溶液を冷却して結晶析出させると、その結晶は、通常、ピンクに着色する傾向にあることを本発明者らは見出しているが、本発明により結晶析出される塩酸パロキセチン水和物は、そのような問題がない。

本発明の製法により得られた塩酸パロキセチン水和物は、アルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための医薬として供せられる。

また、本発明の医薬組成物は、前記塩酸パロキセチン水和物と、医薬上許容される担体とを含有するものである。

本発明の医薬組成物は、前記塩酸パロキセチン水和物および担体を含有するも

のである。本発明の医薬組成物は、アルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するのに適している。

本発明の医薬組成物は、通常、経口投与に適しているが、非経口投与用の溶解性処方もまた本発明の範囲内である。本発明の医薬組成物は、遊離塩基として換算して通常、1～200mg、好ましくは5～100mg、より好ましくは10～50mg（例、10、12.5、20、30または40mg）の塩酸パロキセチン水和物（活性成分）を含有する単位投与形としてヒトに投与される。最も好ましくは、単位投与量は、遊離塩基に基づき換算して塩酸パロキセチン水和物（活性成分）20mgを含有する。このような組成物は、通常、塩酸パロキセチン水和物（活性成分）が遊離塩基を基準として5～400mgの量で投与されるように、1日あたり1～6回、例えば、1日あたり2～4回投与される。より好ましくは、単位用量を1日に1回投与する。

好ましい本発明の医薬組成物の単位投与形は、錠剤またはカプセルを包含する。本発明の医薬組成物は、混合、充填、圧縮などの慣用的混合方法により処方される。

本発明において好適な担体としては、希釈剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、フレーバー、保存剤などが挙げられ、これらは、それぞれ単独でまたは2種以上を混合して用いることができる。

本発明の医薬組成物は、例えば、市販の抗うつ剤で用いられるのと同様の方法で用いることができる。

## 実施例

次に本発明を実施例に基づいて更に説明するが、本発明は、かかる実施例のみ



に限定されるものではない。

### 実施例 1

窒素気流下、粗（－）－（3 S, 4 R）－1－tert－ブトキシカルボニル－4－（4－フルオロフェニル）－3－[（3, 4－メチレンジオキシ）フェノキシメチル] ピペリジン 7. 04 g（16. 39 ミリモル）を含むトルエン溶液 38. 11 g に 35 % 塩酸 4. 27 g（塩化水素換算 41. 01 ミリモル）を加え、68～70℃にて脱tert－ブトキシカルボニル化反応を2時間行い、反応の終了を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で確認した。次に水 40 mL を加え、70℃で分液（三層）して、上層（トルエン層）を除く、中間層（水層）と下層（オイル層）を得た。この中間層。下層の二層に2－プロパノール 10. 0 g を加え、一層とした。更に活性炭 0. 33 g を添加し、62～67℃で15分間攪拌した後、活性炭を濾過した。5℃まで冷却する過程で、28℃で結晶が析出した。38～40℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、2－プロパノール 1. 0 g および水 4. 0 g からなる溶液で洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、塩酸パロキセチン水和物結晶 5. 10 g（収率 85. 0 %）を得た。目的物であることをヌジョール赤外線吸収（IR）スペクトルと標品と粉末X線回折図（XRD）で確認した。また、水分量は2. 70 重量%であった（理論水分量 2. 40 重量%）。

### 実施例 2

窒素気流下、粗（－）－（3 S, 4 R）－1－tert－ブトキシカルボニル－4－（4－フルオロフェニル）－3－[（3, 4－メチレンジオキシ）フェノキシメチル] ピペリジン 9. 67 g（22. 52 ミリモル）を含むトルエン溶液 62. 77 g に 35 % 塩酸 5. 86 g（塩化水素換算 56. 30 ミリモル）を加え、70～73℃にて脱tert－ブトキシカルボニル化反応を2時間行い、反

応の終了を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で確認した。次に水 35 mL を加え、70℃で分液（三層）して、上層（トルエン層）および中間層（水層）を除いて、下層（オイル層）を得た。この下層に 2-プロパノール 67.69 g を加え、更に活性炭 1.08 g を添加し、81℃で 15 分間攪拌した後、活性炭を濾過し、予め温めておいた 2-プロパノール 4.74 g で洗浄した。5℃まで冷却する過程で、30℃で結晶が析出した。25～30℃で 30 分間攪拌し、氷冷下 3～5℃、30 分間保持した後、同温で濾過し、2-プロパノール 19.41 g で洗浄して得られた湿晶を 60℃で減圧乾燥し、塩酸パロキセチン・塩酸塩水和物結晶 4.68 g（収率 55.5 重量%）を得た。目的物であることをヌジヨール赤外線吸収（IR）スペクトルと標品と粉末 X 線回折図（XRD）で確認した。また、水分量は、2.42 重量%であった（理論水分量 2.40 重量%）。

### 実施例 3

1) 粗（-）-（3S, 4R）-1-tert-ブトキシカルボニル-4-（4-フルオロフェニル）-3-〔（3, 4-メチレンジオキシフェニル）オキシメチル〕ピペリジンの精製

粗（-）-（3S, 4R）-1-tert-ブトキシカルボニル-4-（4-フルオロフェニル）-3-〔（3, 4-メチレンジオキシフェニル）オキシメチル〕ピペリジン 71.50 g（166.5 ミリモル）に 2-プロパノール 214 mL を加え、58℃まで昇温し、溶解したところで活性炭 0.70 g を添加し、更に昇温して還流下 10 分間攪拌した。

同温で活性炭を濾過し、2-プロパノール 36 mL で洗浄し、2℃まで冷却した。氷冷下 2～8℃に 2 時間 20 分攪拌放置した後、同温で濾過し、2-プロパノール 36 mL で洗浄して結晶を得た。この結晶を 50℃で減圧乾燥し、精（-）-（3S, 4R）-1-tert-ブトキシカルボニル-4-（4-フルオロ

フェニル) - 3 - [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジン 60.83 g (収率 85.1 重量%) を得た。

## 2) 塩酸パロキセチン水和物の製造

次に窒素気流下、精(-) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジン 5.87 g (13.67 ミリモル) をトルエン 34 mL に溶解し、35%塩酸 7.12 g (68.36 ミリモル) を滴下し、67~72°Cで脱BOC反応を7時間行い、反応の終了をHPLCで確認した。

その後、そのまま冷却し、21~25°C、30分攪拌放置して結晶を十分に析出させた後、結晶を同温で濾過し、トルエン 6.8 mL で洗浄して塩酸パロキセチン水和物の結晶 4.85 g (94.7 重量%) を得た。このものが目的のものであることは、ヌジョールIRスペクトルと粉末X線回折図(XRD)で確認した。また、水分量は、2.69 重量%であった(理論水分量 2.40 重量%)。

## 実施例 4

窒素気流下、精(-) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジン 5.87 g (13.67 ミリモル) を水 27.0 mL に懸濁し、35%塩酸 7.12 g (68.36 ミリモル) を滴下し、還流下で脱BOC反応を1時間行い、反応の終了をHPLCで確認した。

反応終了後、得られた反応液を5°Cまで冷却した。冷却する過程で、58°Cで結晶が析出した。氷冷下 2~5°C、30分間保持した後、同温で濾過し、水 5.87 g で洗浄して得られた湿晶を60°Cで減圧乾燥し、塩酸パロキセチン水和物結晶 4.90 g (収率 95.7 重量%) を得た。水分量は、2.53 重量%であった(理論水分量 2.40 重量%)。

以上の結果から、本発明により、BOC保護パロキセチンから塩酸パロキセチン水和物が首尾よく得られることがわかる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の塩酸パロキセチン水和物は、アルコール症、不安症、うつ病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための抗うつ剤として、好適に使用しうるものである。

## 請求の範囲

1. (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ (3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水存在下に塩化水素と反応させた後、水の存在下で結晶を析出させることを特徴とする塩酸パロキセチン水和物の製法。
2. (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ (3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応に使用した水を除去することなく結晶を析出させる請求項 1 に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。
3. (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ (3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応液からそのまま結晶を析出させる請求項 1 または 2 に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。
4. (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ (3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを芳香族炭化水素系有機溶媒中、塩酸を加えて反応させる請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。
5. 芳香族炭化水素系有機溶媒がトルエンである請求項 4 に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

6. (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ (3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水単独の溶媒中で塩化水素と反応させる請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

7. (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ (3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを塩酸と反応させる請求項 1、2、3 または 6 に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

8. 請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物。

9. 請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物と、医薬上許容される担体とを含有してなる、アルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11806

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D405/12, A61K31/4525, A61P25/00, 25/04, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D405/12, A61K31/4525, A61P25/00, 25/04, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 223403 A2 (BEECHAM GROUP PLC.), 27 May, 1987 (27.05.87), Page 8, example 1 & AU 8664332 A & NO 8604237 A & JP 62-129280 A & FI 8604320 A & DK 8605087 A & PT 83608 A & US 4721723 A & CA 1287060 C & CZ 9103910 A3 & ES 2058061 T3	8, 9 1-7
Y	EP 812827 A1 (SUMIKA FINE CHEMICALS Co., Ltd.), 17 December, 1997 (17.12.97), Claims 4, 8 to 14 & JP 10-291975 A & US 5948914 A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 December, 2003 (11.12.03)

Date of mailing of the international search report  
13 January, 2004 (13.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11806

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUGI, K. et al., Improved synthesis of paroxetine hydrochloride propan-2-ol solvate through one of metabolites in humans, and characterization of the solvate crystals, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2000, Vol.48, No.4, pages 529 to 536	1-9



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/12, A61K31/4525, A61P25/00, 25/04, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/12, A61K31/4525, A61P25/00, 25/04, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2003年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2003年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2003年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)  
 JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP 223403 A2 (BEECHAM GROUP PLC) 1987.05.27 第8頁EXAMPLE1参照 & AU 8664332 A & NO 8604237 A & JP 62-129280 A & FI 8604320 A & DK 8605087 A & PT 83608 A & US 4721723 A & CA 1287060 C & CZ 9103910 A3 & ES 2058061 T3	8,9 1-7
Y	EP 812827 A1 (SUMIKA FINE CHEMICALS Co., Ltd.) 1997.12.17 Claim4, 8-14等参照 & JP 10-291975 A & US 5948914 A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.12.03

国際調査報告の発送日

13.01.04

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SUGI, K. et al, Improved synthesis of paroxetine hydrochloride propan-2-ol solvate through one of metabolites in humans, and characterization of the solvate crystals, Chemical & Pharmaceutical Bulletin , 2000, Vol.48, No.4, p. 529-536	1-9